



PCT

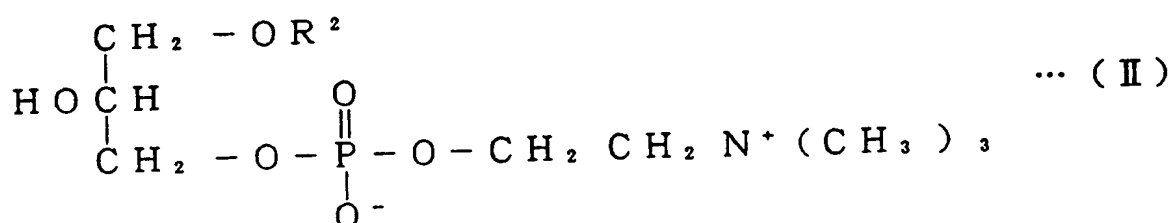
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

2-2

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 7/48, 7/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO95/35090</p> <p>(43) 国際公開日 1995年12月28日 (28.12.95)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01243 (22) 国際出願日 1995年6月21日 (21.06.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/138637 1994年6月21日 (21.06.94) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 アドバンストスキンリサーチ研究所 (INSTITUTE FOR ADVANCED SKIN RESEARCH INC.) [JP/TP] 〒236 神奈川県横浜市金沢区福浦2丁目12番地1 Kanagawa, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 田中信治 (TANAKA, Shinji) [JP/TP] 〒305 茨城県つくば市梅園2-15-5 Ibaraki, (JP) 土井 浩 (DOI, Hiroshi) [JP/TP] 〒300 茨城県土浦市真鍋2-8-25 マイステージ7番館201 Ibaraki, (JP) 山本 昇 (YAMAMOTO, Noboru) [JP/TP] 〒229 神奈川県相模原市若松6-14-5 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 石田 敬, 外 (ISHIDA, Takashi et al.). 〒105 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : SKIN ACTIVATOR HAVING GLYCOSAMINOGLYCAN PRODUCTION ACCELERATOR ACTIVITY</p> <p>(54) 発明の名称 グリコサミノグリカン産生促進作用を有する皮膚活性化剤</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div data-bbox="267 1312 592 1501"> $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-OR}^1 \\ \\ \text{HOCH} \quad \text{O} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2\text{-O-P-OH} \\ \\ \text{OM} \end{array} \quad (I)$ </div> <div data-bbox="755 1312 1274 1501"> $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-OR}^1 \\ \\ \text{HOCH} \quad \text{O} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2\text{-O-P-O-CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{O}^- \end{array} \quad (II)$ </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A skin activator containing at least one of 1-acrylysphospholipids represented by general formulae (I) and (II) as the active ingredient and a dermatologic preparation containing the same, each having an excellent activity of accelerating glycosaminoglycan production, wherein R¹ represents a C₁₁-C₁₈ saturated fatty acid residue or a C₁₈ fatty acid residue having one to three double bonds; R² represents a C₁₃-C₁₈ saturated fatty acid residue or a C₁₈ fatty acid residue having one to three double bonds; and M represents H or an alkali metal atom.</p>		

(57) 要約

下記一般式 (I) および (II) で表される 1-アシルリゾリン脂質の 1 種またはそれ以上を有効成分として含有する皮膚活性化剤およびそれを含有する皮膚外用剤。グリコサミノグリカン産生促進作用に優れる。



〔上式中、 R^1 は炭素数 11～18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1～3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、 R^2 は炭素数 13～18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1～3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、M は H またはアルカリ金属原子を表す〕

情報としての用途のみ

PCT に基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁に PCT 加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GE	ジョージア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BF	ブルキナファソ	GN	ギニア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GU	グアテマラ	MK	マケドニア共和国	TD	チュニジア
BR	ブラジル	HE	ハンガリー	ML	マリ	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IT	イタリア	MW	モザンビーク	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コートジボワール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	VN	ベトナム
DE	ドイツ						

明 細 書

グリコサミノグリカン産生促進作用を有する皮膚活性化剤

技術分野

本発明は、1-アシルリゾリン脂質誘導体を有効成分として含有する、グリコサミノグリカン産生促進作用を有する皮膚活性化剤に関する。この皮膚活性化剤は、化粧品および皮膚老化防止外用剤として有用である。

背景技術

皮膚老化現象の一つに「潤い」や「張り」の低下や、それらに伴う「しわ」や「たるみ」などの強調があげられる。その成因は、未だ完全に解明されていないが、粧技誌、15, 77 (1981) (英訳名はJ. Soc. Cosmet. Chem. Japan) やCell Structure and Function, 9, 357 (1984) およびMaria ら (Carbohydrate Research, 159, 127-136 (1987)) などで報告されているように、皮膚細胞によるヒアルロン酸などのグリコサミノグリカン産生が加齢に伴い減少することが一因となり、皮膚の含水量の低下が皮膚機能に影響していると考えられている。この観点から、「しわ」や「たるみ」の防止のために、表皮からの水分の蒸散による損失を消極的に防止することを目的として皮膚表面に油膜を形成する方法とならんで、親水成分の補給のためにグリコサミノグリカンの保水に着目し、鶏冠やStreptococcus 属微生物発酵由来のヒアルロン酸を種々の化粧品に配合することが行われているが、これらの化粧品はヒアルロン酸を皮膚表面に塗布するだけの物であり、高分子であるヒアルロン酸は皮膚に吸収されず、その吸湿性による

保湿作用を示すのみである。従って、洗い落とせば効果は消失し、本質から皮膚機能を改善するものではなかった。細胞レベルで皮膚細胞の機能そのものを賦活化し、保湿成分であるグリコサミノグリカンの産生能を向上させる物質としては、卵白酵素分解物またはその分画成分（特開平 5 - 2 7 1 0 4 9）が開発されてきたにすぎない。

一方、リゾリン脂質は、一本鎖構造のために単独では水中で非常に微細なミセルを形成し、乳化系では微細なエマルジョンをつくる。その特徴として、乳化安定性およびデンプンの老化（デンプン分子の再結晶化による硬化と離水現象）防止があり、乳化剤や食パンなどの改質剤として用いられている。Uchidaらの報告（The Journal of Dermatology, 18, 523 - 527（1991））により、リゾホスファチジルコリンは、これをヘアレスラットの皮膚表面に塗布すると、皮膚内部に浸透するが、組織的になんら損傷を与えないことが明らかになっており、化粧品としての安全性が高い。このような観点から、リゾリン脂質を安全でかつ低刺激性で、かつ安定な乳化作用に着目した皮膚外用剤（特開昭 6 3 - 4 1 4 1 1）があるが、皮膚老化防止作用については全く触れられていない。また、リゾホスファチジルグリセロールを化粧料に配合し、その保湿作用を唱った特開平 3 - 1 6 1 4 1 4 があるが、これも吸湿性のヒアルロン酸を皮膚表面に塗布した場合と同様に、洗い落としてしまうと効果は期待できない。

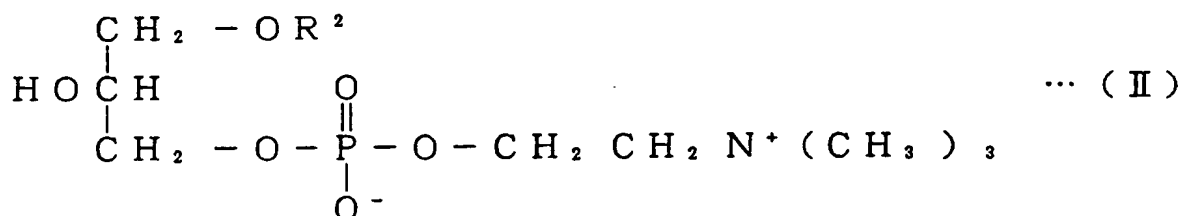
発明の開示

以上の結果から、「潤い」や「張り」の低下や「しわ」に代表される老化に伴った皮膚の形態的な変化を防止する上で、保湿性を有する皮膚のグリコサミノグリカン量を増加させる細胞活性化剤は皮

膚を内面から活性化するうえで有効である。一方、前述の皮膚化粧品に含有される有効成分よりもグリコサミノグリカン産生能が高い美肌剤の開発が望まれている。従って、本発明の目的はグリコサミノグリカン産生促進作用のより強い皮膚活性化剤を提供することである。

本発明者らは上記課題を解決することができるグリコサミノグリカン産生促進物質の探索を鋭意続けた結果、特定のリゾリン脂質が顕著なグリコサミノグリカン産生促進作用を有し、安全性の高い化合物であることを見だし、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、下記一般式（I）および（II）で表される1-アシルリゾリン脂質の1種またはそれ以上を有効成分として含有する皮膚活性化剤を提供する。



〔上式中、 R^1 は炭素数 11～18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1～3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、 R^2 は炭素数 13～18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1～3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、M は H またはアルカリ金属原子を表す〕

発明を実施するための最良の形態

上記一般式の 1-アシルリゾリン脂質は、市販のものであってもよく、あるいは市販のリン脂質をホスホリパーゼ A 2 で処理することにより得ることもできる。あるいは、合成された 1, 2-ジアシルリン脂質をホスホリパーゼ A 2 で処理することにより炭素数が一定の 1-アシルリゾリン脂質を得ることも可能である。また、グリセロホスホコリン 1 モルに対して 1 モル以下の脂肪酸無水物または脂肪酸ハライドを触媒下に反応させて得られるリゾホスファチジルコリンの場合にも、一定の炭素鎖を有するものが得られる（特開昭 63-225388）。また、大豆由来などのリン脂質をホスホリパーゼ A 2 で処理してもよい。

本発明の皮膚活性化剤において、 R^1 が単一のアシル基である場合にはこれはオレイン酸に由来するアシル基であるのが好ましく、 R^2 が単一のアシル基である場合にはこれはリノレン酸に由来するアシル基であるのが好ましく、 R^2 が天然物由来の 2 種類以上のアシル基を含む場合にはこれは大豆由来の脂肪酸残基であるのが好ましい。

本発明のグリコサミノグリカン産生促進作用を有する皮膚活性化剤は、皮膚に張りを保たせ、しわを防止することを目的とした老化防止化粧料のような化粧料として使用できる。以上の用途に対し、本発明のグリコサミノグリカン産生促進効果を得る場合には、1-アシルリゾリン脂質の配合割合は、皮膚外用剤や薬剤の全容当たり、0.1～10 重量%が好ましい。使用量が 0.1 重量%未満ではグリコサミノグリカン産生促進の目的を十分発揮し得ず、一方 10 重量%を大幅に越えると不飽和脂肪酸を含有する際には酸化による有効成分の着色や異臭化、べたつき感などの問題が発生しやすく実際的でない。

本発明の皮膚活性化剤を含有する化粧料は、剤型は特に問わず、

さらに有効成分として 1-アシルリゾリン脂質の他、通常の化粧品に用いられる各種の化粧成分および添加物、例えば、無機顔料、有機顔料、無機粉体、有機粉体、炭化水素類、シリコン類、エステル類、トリグリセリド類、ラノリン類、ワックス類、ロウ類、動植物油、界面活性剤、多価アルコール類、糖類、ビタミン類、アミノ酸類、酸化防止剤、防腐剤、香料、増粘剤等が配合されていてもよい。

以下、実施例によって本発明をさらに説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものではないことは言うまでもない。

実施例

まず、本発明に適用される 1-アシルリゾリン脂質誘導体の効果を評価する実験を行った結果を示す。

NB1RGB細胞によるグリコサミノグリカン産生評価

グリコサミノグリカン産生促進評価に使用した細胞は、ヒト新生児皮膚線維芽細胞NB1RGBである。この細胞は、従来からこの種の試験で多用されており、上記試験に用いる細胞として適するものである。また、本試験では、ヒト由来の細胞を用いることから、人体への応用を考慮した薬物評価法としてより適当である。

NB1RGB細胞を直径 1.2 cm の培養ディッシュ (48 WELL) に 5×10^4 個 / ディッシュ の密度でまき、牛胎児血清を 10 % 含むダルベッコ改変イーグル培地を用い、37℃で24時間培養した。その後、牛胎児血清を 0.5 % の濃度で含むダルベッコ改変イーグル培地に培地中濃度が 0.5 ~ 100 μ M となるように各種 1-アシルリゾリン脂質を添加した。24時間培養後、同濃度の 1-アシルリゾリン脂質を添加した新たな 0.5 % 牛血清含有培地に置換した。このとき培地に 370 KBq / ml の ^3H -グリコサミンを加え、さらに 24 時間培養を続けた。培養終了後、0.1 M Tr i

s・HCl (pH 8) 中において 2 mg プロナーゼを添加し、50℃で 1 時間インキュベートした。キャリアーとして 100 μ g ヒアルロン酸の共存下にセチルピリジウムクロリドを最終濃度が 1% となるように添加し、生成する沈殿を遠心分離した。1% セチルピリジウムクロリド水溶液 1 ml でこの沈殿を 3 回遠心洗浄後、0.5 M NaCl を含有する 0.05% セチルピリジウムクロリド水溶液 0.2 ml を添加し、激しく攪拌した。これに、乳化シンチレーター ACS II を 5 ml 添加し、放射能を液体シンチレーションカウンターで計測し、コントロール値を基準に評価した。結果を、対照比較例とともに、下記の表 1 に示す。

表 1 グリコサミノグリカン産生量 (対コントロール比)

濃 度	実施例						比較例	
	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 3	化合物 4	比較 1	比較 2
0 μ M	1	1	1	1	1	1	1	1
0.5	1	1	1.2	0.9	1	1		
5	1.1	1.1	1.9	1.1	3	4.7	1	1.2
10	1.3	1.5		1.9	4	6		
50	3.1	5.6	3		4.2	6		
100	5		2	4.5	5	7	1	1

- 化合物 1 大豆リン脂質より得たリゾリン脂質
 化合物 2 大豆リン脂質より得たリゾホスファチジルコリン
 化合物 3 1-リノレイル-リゾホスファチジルコリン
 化合物 4 1-リノレノイル-リゾホスファチジルコリン
 化合物 5 1-パルミトイル-リゾホスファチジン酸
 化合物 6 1-オレオイル-リゾホスファチジン酸
 比較 1 1-デカノイル-リゾホスファチジルコリン

比較 2 リゾホスファチジルグリセロール

次に、本発明の皮膚活性化剤含有化粧料の配合実施例を挙げる。

実施例 1 (軟膏剤 1)

	重量部
A	
1-リノレノイル-リゾホスファチジルコリン	1
白色ワセリン	2.5
ステアリルアルコール	2.2
B	
プロピレングリコール	1.2
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量
<hr/>	
全量	100

Aに属する成分を湯浴上で溶かし（油相）、別にBに属する成分を加熱溶解する（水相）。油相に水相を加え、攪拌し、乳化後冷却して軟膏剤を得た。

実施例 2 (軟膏剤 2)

	重量部
A	
1-オレオイル-リゾホスファチジルコリン	2
白色ワセリン	4.0
セタノール	1.8
セスキオレインサンソルビタン	5
ラウロマクロゴール	0.5
B	
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量

1 0 0

Aに属する成分を湯浴上で溶かし（油相）、別にBに属する成分を加熱溶解する（水相）。油相に水相を加え、攪拌し、乳化後冷却して軟膏を得た。

実施例 3（中性クリーム）

	重量部
1-リノレイル-リゾホスファチジルコリン	2
ステアリルアルコール	7
ステアリン酸	2
水添ラノリン	2
スクワレン	5
2-オクチルドデシルアルコール	6
POE（25）セチルアルコールエステル	3
グリセリンモノステアリン酸エステル	2
プロピレングリコール	5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量

1 0 0

精製水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ（水相）。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ（油相）。水相に油相を加え、予備乳化後ホモミキサーで均一に乳化し、中性クリームを得た。

実施例 4（乳液）

重量部

A	1-リノレノイル-リゾホスファチジルコリン	0.5
	シリコーンKF56	2
	ミリスチン酸イソプロピル	3
	POE(20)POP(4)セチルエーテル	1
B	グリセリン	3
	ハイビスワコー105	0.2
	防腐剤・酸化防止剤	適量
	香料	適量
	精製水	残量

全量	100
----	-----

上記処方物AおよびBを70℃でそれぞれ融解し、BにAを加えて均一に乳化し、乳液とした。

実施例5（パッカ剤）

	重量部
1-アシルリゾリン脂質（大豆）	3
エチルアルコール	10
グリセリン	5
ジプロピレングリコール	5
ポリエチレングリコール4000	1
ポリビニルアルコール	10
酢酸ビニル樹脂エマルジョン	13
酸化チタン	12
オリーブ油	3
スクワレン	0.5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量

精製水

残量

全量

1 0 0

各成分を均一に溶解してパック剤を得た。

実施例 6（化粧水）

重量部

1-オレオイル-リゾホスファチジン酸

0.5

グリセリン

4

1,3-ブチレングリコール

4

エタノール

7

POE(20)オレイルアルコール

0.5

防腐剤・酸化防止剤

適量

香料

適量

精製水

残量

全量

1 0 0

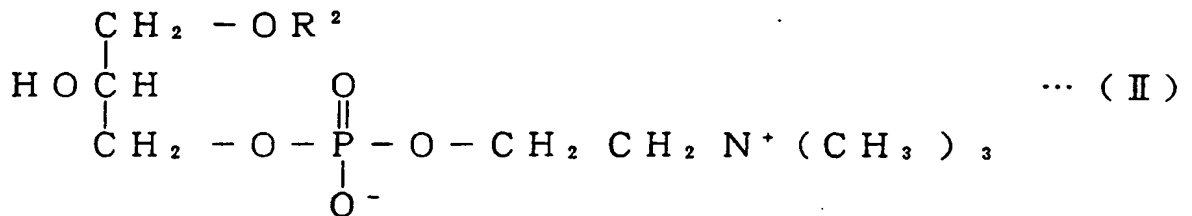
精製水に、グリセリン、1,3-ブチレングリコールを溶解する。また、別にエタノールに1-オレオイル-リゾホスファチジルコリンおよびPOE(20)オレイルアルコールを溶解し、これを前記水溶液に加えて溶解し、濾過して化粧水を得た。

産業上の利用可能性

以上の如く、本発明により、新規でかつ顕著なグリコサミノグリカン産生促進物質が提供され、この化合物を有効成分とする皮膚活性化外用剤は優れた美肌効果を発揮し得る。

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) および (II) で表される 1-アシルリゾリン脂質の 1 種またはそれ以上を有効成分として含有する皮膚活性化剤。



〔上式中、 R^1 は炭素数 11～18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1～3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、 R^2 は炭素数 13～18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1～3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、M は H またはアルカリ金属原子を表す〕

2. 請求項 1 に記載の皮膚活性化剤を含有する皮膚外用剤。

3. 請求項 1 に記載の皮膚活性化剤を含有する皮膚老化防止外用剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01243

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K7/48, A61K7/00

According to International Patent Classification (IPC) r to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K7/48, A61K7/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 92/21323, A (Procter & Gamble Co.), December 10, 1992 (10. 12. 92) & US, 5238965, A	1 - 3
A	JP, 3-66604, A (Kanebo KK), March 22, 1991 (22. 03. 91) (Family: none)	1 - 3
A	JP, 2-138132, A (kanebo KK), May 28, 1990 (28. 05. 90) (Family: none)	1 - 3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
August 25, 1995 (25. 08. 95)Date of mailing of the international search report
September 12, 1995 (12. 09. 95)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.Authorized officer
Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ A61K7/48, A61K7/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ A61K7/48, A61K7/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 92/21323, A (Procter & Gamble Co.), 10. 12月. 1992 (10. 12. 92) & US, 5238965, A	1-3
A	JP, 3-66604, A (Kanebo KK), 22. 3月. 1991 (22. 03. 91) (ファミリーなし)	1-3
A	JP, 2-138132, A (Kanebo KK), 28. 5月. 1990 (28. 05. 90) (ファミリーなし)	1-3
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
25. 08. 95	12.09.95	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 聖子 ㊞	40 9051
	電話番号 03-3581-1101 内線	3452